

PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTES
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIETE



WO 9605844A1

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/70, A23L 1/30		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/05844
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:	29. Februar 1996 (29.02.96)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/03346 (22) Internationales Anmeldedatum: 23. August 1995 (23.08.95) (30) Prioritätsdaten: P 44 30 041.7 24. August 1994 (24.08.94) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MILUPA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Bahnstrasse 14-30, D-61381 Friedrichsdorf (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHROTEN, Horst [DE/DE]; Zehntenweg 34, D-40764 Langenfeld (DE). (74) Anwalt: KÖSTER, H.; Jaeger, Böck & Köster, Pippinplatz 4a, D-82131 Gauting (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.	
(54) Title: ALLERGY-PROTECTIVE FORMULA FOOD WITH GANGLIOSIDES (54) Bezeichnung: ALLERGIEPROTEKTIVE FORMELNAHRUNG MIT GANGLIOSIDEN (57) Abstract The invention concerns the use of gangliosides containing N-acetyl neuraminic acid for allergy protection in humans and animals, especially premature and suckling infants and small children. According to the invention, an allergy-protective formula food containing these gangliosides is also produced. (57) Zusammenfassung Die Erfindung bezieht sich auf die Verwendung von N-acetyl-neuraminsäure-haltigen Gangliosiden zur Allergieprotektion bei Mensch und Tier, insbesondere bei Frühgeborenen, Säuglingen und Kleinkindern. Erfindungsgemäß wird auch eine diese Ganglioside enthaltende allergieprotektive Formelnahrung bereitgestellt.			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

ALLERGIEPROTEKTIVE FORMELNAHRUNG MIT GANGLIOSIDE

BESCHREIBUNG

Die Erfindung betrifft die Verwendung von N-acetyl-neuraminsäurehaltigen Gangliosiden zur Allergieprotektion und eine diese Ganglioside enthaltende allergieprotektive
5 Formelnahrung.

Es ist schon seit längerer Zeit bekannt, daß gestillte Kinder weniger häufig an Allergien erkranken als nicht gestillte Kinder. Für dieses Phänomen werden verschiedene Ursachen diskutiert. So sollen beispielsweise im Kolostrum Substanzen vorhanden sein, die die Reifung der Darmschleimhaut beschleunigen. Auch soll die
10 Armut der Muttermilch an Fremdeiweißen dafür verantwortlich sein. Zudem sollen eine Vielzahl antiinfektiöser und antiinflammatorischer Faktoren ursächlich sein, welche die negative Wirkung bakterieller Toxine auf die Darmschleimhaut verhindern. Die genauen wissenschaftlichen Zusammenhänge sind jedoch noch nicht bekannt.

15 Muttermilch enthält neben zahlreichen anderen Bestandteilen auch verschiedene Ganglioside. Die Hauptquelle der Ganglioside in der menschlichen Milch sind die Milchfettkügelchen-membranen. Der Anteil der verschiedenen Ganglioside in der menschlichen Milch ist lactationsphasenabhängig. Im Kolostrum dominiert das Gangliosid GD3 (Verhältnis GM3/GD3: 0,2 - 0,3). In der späteren Phase (60. - 360.
20 Tag) dominiert das Gangliosid GM3 (Verhältnis GM3/GD3: > 3).

Ganglioside sind Lipide, die N-Acetylneuraminsäure enthalten. Sie sind integraler Bestandteil von Zellmembranen und spielen eine wichtige Rolle bei Zellerkennungsmechanismen (beispielsweise Bindung von Toxinen) und anderen elementaren physiologischen Vorgängen. So sind die Ganglioside mitverantwortlich
25 für die Proliferation und Differenzierung sowie beim Krebsartig- werden von Zellen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, einen verbesserten Schutz vor Allergien zu ermöglichen.

Gelöst wird diese Aufgabe durch die Lehre des Anspruches 1.

- N-acetyl-neuraminsäurehaltige Ganglioside können die Histaminfreisetzung aus menschlichen basophilen Granulozyten hemmen. Es wird angenommen, daß die immunmodulatorischen Eigenschaften von Gangliosiden in der frühen Phase der Allergieentstehung (Antigenerkennung) eine Rolle spielen, während die Histamin-
- 5 freisetzung zu den Endgliedern der allergischen Reaktionskette zählt.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß N-acetyl-neuraminsäurehaltige Ganglioside über eine allergieprotektive Wirkung verfügen. Daher werden derartige Ganglioside erfindungsgemäß zur Allergieprotektion bei Mensch und Tier verwendet bzw. einer Formelnahrung zugegeben.

- 10 Unter einer Allergieprotektion wird im Rahmen der vorliegenden Unterlagen nicht nur eine Verhinderung des erstmaligen Auftretens von Allergien und somit eine Prävention, sondern auch ein Schutz bei einer bereits manifesten Allergie vor einem erneuten Auftreten dieser Allergie verstanden.

- Unter einer Formelnahrung wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung jedwede auf
- 15 Basis von tierischen und/oder pflanzlichen Ursprungsstoffen hergestellte künstliche Nahrung verstanden. Dazu zählen insbesondere Säuglingsnahrungen, Säuglingsmilchnahrungen und Frühgeborenenennahrungen.

- Derartige Formelnahrungen enthalten üblicherweise Proteine, Kohlenhydrate und/oder Fette als Hauptbestandteile. Diese Formelnahrungen können in fester oder flüssiger
- 20 Form vorliegen und entweder direkt oder nach Zugabe von Milch und/oder Wasser oral verabreicht werden. Derartige Formelnahrungen sind per se bekannt, so daß sich eine weitere Erörterung erübrigt.

- Die Ganglioside werden den Formelnahrungen für Frühgeborene, Säuglinge und Kleinkinder vorzugsweise in einer solchen Menge einverleibt, daß diese Ganglioside
- 25 vorzugsweise 0,1 bis 70 mg, weiterhin bevorzugt 1 bis 35 mg und insbesondere 1 bis 10 mg pro Liter der fertigen, flüssigen Nahrung ausmachen. Stellt eine derartige Formelnahrung beispielsweise ein pulveriges Produkt dar, das noch in Milch und/oder Wasser aufzulösen ist, dann werden die Ganglioside dieser pulverigen Formelnahrung in einer solchen Menge zugegeben, daß die Ganglioside nach Zugabe der
- 30 bestimmungsgemäßen Menge an Milch und/oder Wasser in den oben angeführten Mengen in der fertigen, flüssigen und somit einem Kind zu verabreichenden Nahrung vorliegen. Feste Formelnahrungen, die noch in Milch und/oder Wasser aufzulösen sind, enthalten daher vorzugsweise 0,7 bis 400 mg, insbesondere 7 bis 245 mg und weiter insbesondere 7 bis 70 mg an Gangliosiden pro kg der festen Formelnahrung.

Bei den obigen Berechnungen wurde davon ausgegangen, daß ein Säugling etwa 1 l flüssiger Nahrung pro Tag zu sich nimmt und ein Gewicht von ca. 4 kg besitzt.

Die hier in Rede stehenden Ganglioside können erfindungsgemäß nicht nur Säuglingen und Kleinkindern, sondern auch Jugendlichen und Erwachsenen verabreicht werden.

- 5 Die Ganglioside werden dazu vorzugsweise in einer Menge von 0,625 mg bis 440 mg, insbesondere von 6,25 mg bis 220 mg und weiter insbesondere von 6,25 mg bis 63 mg pro Tag an einen erwachsenen Menschen oder an einen Jugendlichen verabreicht. Die Ganglioside können dazu einem Arzneimittel oder einem Nahrungsmittel einverleibt sein.

- 10 Als N-acetyl-neuraminsäurehaltiges Gangliosid werden vorzugsweise die Ganglioside GM3, GD3 oder GT1b alleine oder in beliebiger Mischung aus einem oder mehreren dieser Ganglioside eingesetzt.

- Als Quellen für die erfindungsgemäß eingesetzten Ganglioside können die Milchen von Säugetieren, beispielsweise von Kuh, Schaf, Ziege, Pferd, Schwein oder Kamel,
15 dienen. Es ist auch möglich, die entsprechenden gangliosid-reichen Gewebe, beispielsweise Gehirn, von den genannten Tieren als Ausgangsprodukt einzusetzen. Als Ausgangsprodukt kommen ferner Weizenproteinkonzentrat und insbesondere Buttermilch in Frage.

- Die Ganglioside bzw. die Gangliosidzusammensetzung kann in großen Mengen aus
20 Milch nach bekannten Techniken gewonnen werden. Diesbezüglich wird beispielsweise auf die JP-A 269992/1988 verwiesen.

- Sofern man das Verhältnis von dem Gangliosid GD3, das in derartigen Ausgangsprodukten vorwiegend vorhanden ist, zu dem Gangliosid GM3 verändern möchte, ist es möglich, eine derartige GD3-Zusammensetzung oder auch
25 Ausgangsprodukte, wie Kuhmilch, Buttermilch und Weizenkonzentrat, direkt zu behandeln, beispielsweise mit Chlorwasserstoffsäure, Milchsäure oder Zitronensäure, so daß ein Sialinsäuremolekül vom Gangliosid GD3 hydrolysiert wird, wodurch GM3 hergestellt wird. Ferner ist es möglich, die genannten Ausgangsprodukte direkt mit Sialidase oder einer Säure zu behandeln. Derartige Herstellungsweisen sind
30 beschrieben in AU-A-32004/93.

Es können im übrigen auch im Handel erhältliche Ganglioside und insbesondere die Ganglioside GM3, GD3 und GT1b eingesetzt werden. Derartige Ganglioside werden von der Firma Sigma angeboten. Es muß natürlich sichergestellt werden, daß die im

Handel erhältlichen Ganglioside unter Beachtung der einschlägigen lebensmittelrechtlichen Vorschriften hergestellt wurden.

Ferner ist es möglich, aus Tiergehirnen gemäß dem in EU-A 0 365 861 beschriebenen Verfahren Glykolipide herzustellen und daraus durch Abspaltung von Neuraminsäure, 5 beispielsweise nach JP-A-269992, oder säulenchromatographisch (DEAE Sephadex A25) Ganglioside zu gewinnen.

Die unter Einsatz von Gangliosiden herzustellende Säuglingsnahrung liegt üblicherweise in Form eines sofort löslichen Pulvers oder einer Flüssigmilch vor. Das flüssige Produkt wird üblicherweise sterilisiert oder bei Ultrahochtemperatur steri- 10 lisiert und aseptisch abgefüllt.

Die Substanzen, die dabei eingesetzt werden können, sind beispielsweise folgende:

- a) demineralisiertes Molkenpulver
- b) Milchzucker
- c) Magermilch flüssig (8,5 %)
- 15 d) Mineralsalze
- e) Vitamine
- f) Fettmischung
- g) erfindungsgemäß eingesetzte Ganglioside bzw. Gangliosid-Mischung.

Die Herstellung einer derartigen Säuglingsnahrung ist beispielsweise beschrieben in 20 DE-A-39 20 679. Auf die entsprechende Offenbarung wird hiermit ausdrücklich Bezug genommen.

Die Ganglioside bzw. die Gangliosid-Mischung wird zusammen mit den übrigen üblichen Bestandteilen verarbeitet.

Eine vorteilhafte erfindungsgemäße Gangliosid-Mischung ist beispielhaft wie folgt 25 aufgebaut:

GM3 : 1 mg

GD3 : 30 mg

GTb1 : 15 mg.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verwendung von N-acetylneuraminsäure-haltigen Gangliosiden zur Allergieprotektion bei Mensch und Tier.
- 5 2. Verwendung der N-acetylneuraminsäure-haltigen Ganglioside nach Anspruch 1 zur Allergieprotektion bei Frühgeborenen, Säuglingen und Kleinkindern.
3. Verwendung der N-acetylneuraminsäure-haltigen Ganglioside nach Anspruch 2 in einer flüssigen Nahrung in einer Menge von 0,1 bis 70 mg, insbesondere 1 bis 35 mg, weiterhin insbesondere von 1 bis 10 mg pro Liter der fertigen,
10 flüssigen Nahrung.
4. Verwendung der N-acetylneuraminsäure-haltigen Ganglioside nach Anspruch 2 in einer festen Nahrung in einer Menge von 0,7 bis 400 mg, insbesondere von 7 bis 245 mg, sowie weiter insbesondere von 7 bis 70 mg, pro kg der festen Nahrung.
- 15 5. Verwendung der N-acetylneuraminsäure-haltigen Ganglioside nach Anspruch 1 bei Erwachsenen und Jugendlichen in einer Menge von 0,625 mg bis 440 mg, insbesondere von 6,25 mg bis 220 mg und weiter insbesondere von 6,25 mg bis 63 mg.
6. Verwendung der N-acetylneuraminsäure-haltigen Ganglioside nach Anspruch 1
20 oder 5, wobei die Ganglioside einem Nahrungsmittel einverleibt sind.
7. Verwendung von N-acetylneuraminsäure-haltigen Gangliosiden nach Anspruch 1 oder 5, wobei die Ganglioside einem Arzneimittel einverleibt sind.
8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7,
dadurch gekennzeichnet,
25 daß die N-acetylneuraminsäure-haltigen Ganglioside GM3, GD3 oder GT1b oder eine Mischung davon sind.
9. Allergieprotektive Formelnahrung auf Basis üblicher Bestandteile,
dadurch gekennzeichnet,
daß sie mit N-acetylneuraminsäure-haltigen Gangliosiden versetzt ist.

10. Allergieprotektive Formelnahrung nach Anspruch 9,
dadurch gekennzeichnet,
daß sie GM3, GD3 oder GT1b oder eine Mischung davon als N-
acetylneuraminsäure-haltige Ganglioside enthält.
- 5 11. Allergieprotektive Formelnahrung nach Anspruch 9 oder 10,
dadurch gekennzeichnet,
daß sie die N-acetylneuraminsäure-haltigen Ganglioside in einer solchen Menge
enthält, daß diese Ganglioside 0,1 bis 70 mg, insbesondere 1 bis 35 mg sowie
weiterhin insbesondere 1 bis 10 mg pro Liter der fertigen, flüssigen Nahrung
10 ausmachen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 95/03346

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/70 A23L1/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K A23L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LIFE SCI., vol. 51, no. 11, 1992 pages 847-851, T. IKEDA ET AL. 'ganglioside-induced inhibition of in-vivo immune response in mice.' see the whole document ---	1,7
X	ANN. NEUROL., vol. 27, no. spl., 1990 pages S69-S74, R.W. LEDEEN ET AL. 'Gangliosides offer partial protection in experimental allergic neuritis.' see the whole document ---	1,7
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 December 1995

Date of mailing of the international search report

16. 01. 96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Klaver, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 95/03346

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CELL. IMMUNOL., vol. 154, no. 1, 1994 pages 231-239, K. SHIMADA ET AL. 'Suppression of experimental allergic encephalomyelitis in Lewis rats by administration of gangliosides.' see the whole document ---	1,7
X	DATABASE WPI Week 9347 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 93-360071 & JP,A,05 276 894 (SNOW BRAND MILK PROD CO LTD) , 26 October 1993 see abstract ---	9-11
A	DATABASE WPI Week 9346 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 93-364427 & JP,A,05 269 353 (SNOW BRAND MILK PROD CO LTD) , 19 October 1993 see abstract -----	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PC1/EP 95/03346

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K31/70 A23L1/30

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K A23L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	LIFE SCI., Bd. 51, Nr. 11, 1992 Seiten 847-851, T. IKEDA ET AL. 'ganglioside-induced inhibition of in-vivo immune response in mice.' siehe das ganze Dokument ---	1,7
X	ANN. NEUROL., Bd. 27, Nr. spl., 1990 Seiten S69-S74, R.W. LEDEEN ET AL. 'Gangliosides offer partial protection in experimental allergic neuritis.' siehe das ganze Dokument ---	1,7

-/--

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☐ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

'&' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. Dezember 1995

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

16. 01. 96

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Klaver, T

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/03346

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CELL. IMMUNOL., Bd. 154, Nr. 1, 1994 Seiten 231-239, K. SHIMADA ET AL. 'Suppression of experimental allergic encephalomyelitis in Lewis rats by administration of gangliosides.' siehe das ganze Dokument ---	1,7
X	DATABASE WPI Week 9347 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 93-360071 & JP,A,05 276 894 (SNOW BRAND MILK PROD CO LTD) , 26.Oktober 1993 siehe Zusammenfassung ---	9-11
A	DATABASE WPI Week 9346 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 93-364427 & JP,A,05 269 353 (SNOW BRAND MILK PROD CO LTD) , 19.Oktober 1993 siehe Zusammenfassung -----	